

Posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Kristýny Skřenkové

Název: Molekulární mechanismy regulace transportu a funkce různých podtypů NMDA receptorů v hipokampálních neuronech

Disertační práce se na sto devatenácti stranách zabývá studiem mechanismů ovlivňujících transport a funkci některých podjednotek NMDA receptorů. Zaměřuje se zejména na význam N-glykosylací pro mobilitu receptorů a také na studium struktury glycinových vazných míst a jejich významem pro transport GLUN1 a GLUN3A podjednotek NMDA receptorů. Práce je psaná jako tzv. zkrácená verze, čtyři nosné publikace jsou doprovázené padesátistránkovým komentářem a deseti stránkami citací. Metodickým základem práce jsou transfekce buněčných kultur vektorovými konstrukty a mikroskopické techniky.

Dvacetistránkový literární přehled velmi hezky shrnuje základní informace NMDA receptorech, jejich struktuře, povrchové mobilitě a posttranslačních modifikacích se zaměřením na N-glykosylace. Cíle práce jsou srozumitelně definovány. Metodická a výsledková část jsou velmi stručné a opírají se o informace uvedené v příložených publikacích. Jedenáctistránková diskuse dává do souvislostí výsledky shrnuté v jednotlivých publikacích tvořících základ disertační práce.

Autorka dopěla k několika závěrům, z nichž nejzajímavější je z mého pohledu informace o tom, že GluN3A podjednotka musí být N-glykosylovaná současně na třech glykosylačních místech aby byl NMDA receptor transportován na buněčný povrch.

Práce je velmi pěkně a čtivě napsaná a jazykové nedostatky jsou zcela zanedbatelné. Formálně bych vytkla pouze tři naprosté drobnosti:

- 1) v abstraktu bych čekala i jednoduchou formulaci shrnující hlavní nálezy.
- 2) některé (rozhodně ne všechny) informace v textu by si zasloužily původní citace. Zejména mě to zarazilo u popisu sestřihových variant GluN1 na str. 16, kde jsou citace relativně nových prací, ačkoliv vyjádřené informace jsou poměrně staré. Myslím si, že citovat review je vhodné tam, kde přejímám myšlenku, nikoliv pokud popisuji výsledky experimentu.
- 3) ve stručném popisu metodiky jsou odkazy na publikace autorky, ve kterých jsou jednotlivé metodické přístupy rozvedeny. Totéž by bylo bývalo vhodné udělat u souhrnu výsledků, možná i u popisu cílů práce. Výsledků je šest, publikace jsou čtyři - napomohlo by to rychlejší orientaci v diskusi, která se naopak opírá spíše o články než o šest formulovaných nálezů.

Na autorku mám tyto otázky:

- 1) V úvodní části i v diskusi, koneckonců i v příložených publikacích se zabýváte otázkou významu N-glykosylace na mobilitu, popř. funkci NMDA receptorů. Jaká je vlastně fyziologická regulace této modifikace? Co víme o tom, jak stimuly z extracelulárního prostředí, neurotransmitery, steroidy, hormony mění N-(nebo jiný typ) glykosylace NMDA

podjednotek tak, abychom mohli předpovídat změnu jejich mobility (funkce) v konkrétních fyziologických podmínkách? Např. při stresu, při učení, v cirkadiánním cyklu, za vývoje...?

2) Jak si vysvětlujete rozdíl v nálezů u různých linií fibroblastů pacientů trpících poruchami glykosylace?

3) Jaká je vlastně regulace glykosylace glykosidázami ve fyziologických podmínkách? Je něčím podmíněná? Popř. jakou má dynamiku?

Závěr: předkládaná dizertační práce je velmi zdařilým souhrnem výsledků doktorského studia autorky. Dvě skvělé prvoautorské publikace a řada spoluautorských publikací svědčí o schopnosti autorky zvládat náročné metodiky s nezbytnou pečlivostí a soustředěním. Text předložené disertační práce svědčí o dobrém vhledu do studované problematiky a dobrém potenciálu autorky pro vědeckou práci. Několik formálních výtek uvedených výše neovlivňuje srozumitelnost textu a nesnižuje kvalitu práce. Předkládanou disertační práci vřele doporučuji k obhajobě.

26. 2. 2020

doc. RNDr. Zdeňka Bendová, Ph.D.